

⑨ 日本国特許庁

公開特許公報

(2000円)

特許番号(4)

昭和48年1月7日

特許庁長官 聞

1. 発明の名称
置換酢酸誘導体の製造法

2. 発明者
オカモリヒガスミヨシカワテヨウ
大阪府大阪市東住吉区鶴見町1の103
タグリヨウツク

前田 雄三 (はか/名)

3. 特許出願人 郵便番号 544
大阪府大阪市東区道修町3丁目12番地

(1973) 森野薬業株式会社

代表者 吉利二郎

4. 代理人 郵便番号 533

大阪市福島区鶴見上3丁目42番地

森野薬業株式会社特許部 (電話 06-438-5841)

弁理士 47031 岩崎光

5. 送付書類の目録

(1) 明細書

通 48-125187

(2) 委任状

通

(3) 国書原本

通 48-125187

⑩ 特開昭 50-76072

⑪ 公開日 昭50(1975) 6.21

⑫ 特願昭 48-125187

⑬ 出願日 昭48(1973) 11.7

審査請求 未請求 (全7頁)

序内整理番号 7043 44

7306 44

6855 44

6855 44

⑭ 日本分類

16 E431

16 E432

16 E433

30 B4

⑮ Int.CI:

C07D 213/62

C07D 213/81

C07D 213/84

C07D 215/20

C07D 217/241

A61K 31/44

A61K 31/47

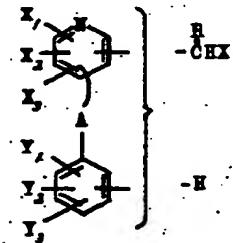
明細書

1. 発明の名称

置換酢酸誘導体の製造法

2. 特許請求の範囲

一般式



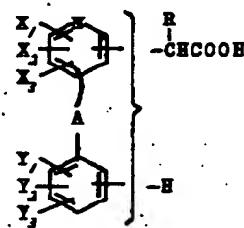
[式中、 $X_1, X_2, X_3, X_4, Y_1, Y_2, Y_3, Y_4$ およびAはそれぞれ水素、アルキル基、アルコキシ基、カルボキシ基、ハミノ基、カルバモイル基、ニトロ基、ジアノ基、水酸基、アシルオキシ基、アシルアミノ基、トリフルオロメチル基、あるいはハロゲンを表わし、これらの置換基のうちの任意の2置換基が結合してピリジン環あるいはベンゼン環に結合する脂環あるいはベンゼン環を形成してもよく、Aはハロゲンを表わし、Rは水素あるいはアルキル基を表わす。ただし上記一般式中の-CHX基は2個の置換基により形成されたベンゼン環上に存在してもよい。] で示される化合物をカルボキシ化反応に付して

Rは水素あるいは低級アルキル基を表わす。ただし上記一般式中の-CHX基は2個の置換基により

形成されたベンゼン環上に存在してもよい。]

で示される化合物をカルボキシ化反応に付して

一般式



[式中、 $X_1, X_2, X_3, X_4, Y_1, Y_2, Y_3, Y_4$ およびAは前記と同意義を表わす。]

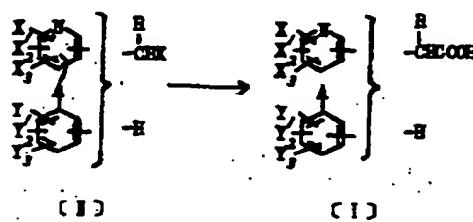
で示される化合物を得ることを特徴とする置換酢酸誘導体の製造法。

3. 発明の詳細な説明

本発明は置換酢酸誘導体の製造法に関し、さらに詳しくは優れた抗炎症作用(抗リクマチ作用も含む)および鎮痛作用を示し、医薬またはその合成中間体として有用な置換酢酸誘導体の製造法に

開する。

本発明方法の要旨は次式によつて示される。



[式中、 $X_1 \sim X_4$ および $Y_1 \sim Y_4$ および B はそれぞれ水素、アルキル基、アルコキシ基、カルボキシ基、アミノ基、カルバモイル基、ニトロ基、シアノ基、水酸基、アシルオキシ基、アシルアミノ基、トリフルオロメチル基あるいはハロゲンを表わし、これらの置換基のうちの任意の2置換基が結合してピリクリン環あるいはベンゼン環に結合する置換あるいはベンゼン環を形成してもよく、 X はハロゲンを表わし、 Y は脂素あるいは硫黄をあらわし、 B は水素あるいは低級アルキル基を表わす。ただし、上記一般式-B-COX で表わされる置換基は2個の置換基により形成されたベンゼン環上に存在し

てもよい。]

本発明方法は一般式(Ⅱ)で示されるハロゲンアルキル誘導体をカルボキシル化反応に付して一般式(Ⅰ)で示される対応する置換酢酸誘導体をすることを目的とする。

本発明方法の原料化合物(Ⅱ)は対応するアルコール化合物をハロゲン化水素酸、ハロゲン化チオニルあるいはハロゲン化リンによつて常法通りハロゲン化することにより得られる。

この原料化合物(Ⅱ)は一般式において示されるごとくアルキル基(例えば、メチル、エチル、イソプロピル、イソブチル)、アルコキシ基(例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソブロキシ)、カルボキシ基、カルバモイル基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、水酸基、アシルオキシ基(例えば、アセチルオキシ、プロピオニルオキシ、ブチリルオキシ)、アシルアミノ基(例えば、アルキルアシルアミノ、無機炭酸アシルアミノ、アリールアシルアミノ)、トリフルオロメチル基あるいはハロゲン(例えば、塩素、臭素)か

ら選ばれる同一または相異なる1～3個の置換基によって各々ベンゼン環およびピリクリン環が置換されてもよい有機ハロゲン化合物である。

本発明方法の実施においては通常ベンジル型ハロゲン化物に対して用いられるすべてのカルボキシル化方法を用い得るが、その2、3を例示すると次のとおりである。

まず一例としてはハロゲンアルキル誘導体(Ⅱ)のハロゲン原子をシアノ基に置換する。この反応は不活性溶媒(例えば、ピリクリン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ノーメチルユーピロリドン、水、メタノール、エタノール)中シアノ化試剤(例えば、シアノ化鉄(II)、シアノ化ナトリウム、シアノ化カリウム、ベンジルトリメチルアンモニウムシアナイト)を使用して通常加熱下に実施される。なお、ヨウ化ナトリウム、ヨウ素-ヨウ化カリウムを加えて反応の促進を図つてもよい。次いで得られたシアノアルキル誘導体のシアノ基をカルボキシル基に変換するため加水分解に付す。この加水分解は常法に従つて行え

ばよく、酸性条件下あるいは塩基性条件下のいずれでおこなつてもよい。酸としては塩酸、硫酸、硝酸、またはこれらと有機酸(例えば、酢酸)などをとの混合物を用いることができる。塩基としては水酸化アルカリ、炭酸アルカリなどが用いられ、水あるいは含水溶媒の存在下で加熱することにより実施される。

さらば他の方法としてはグリニヤール試薬をカルボキシル化する方法がある。すなわち、ハロゲン化アルキル誘導体(Ⅱ)に常法どおり金属マグネシウムを反応させてグリニヤール試薬をつくり、これに冷却下二酸化炭素を導入するかまたは固体炭酸と反応させ次いで加水分解に付すことにより目的とする置換酢酸誘導体が得られる。グリニヤール試薬の収率向上の為窒素気流中で反応を行うこと、ヨウドあるいは臭化エチルなどの添加剤を加えること、その他通常のグリニヤール試薬によるカルボジ酸合成の反応条件は本発明方法実施の際にも同様に用い得る。

また、アルカリ金属化合物と炭酸によるカルボ

ン酸の合成法も利用できる。一般にはハロゲノアルキル基導体(1)にブチルリチウムを反応させてリチウム化合物とした後これに二酸化炭素を導入することにより目的化合物(1)を得る。この方法においてブチルリチウムの代りにプロムベンゼンとリチウムまたは砂状ナトリウムアマルガムを用い得ること、二酸化炭素の代りに固体炭酸を用い得ることなども通常のアルカリ金属化合物によるカルボン酸の合成と同様である。

なおこれらのカルボキシル化反応中に変化を受けるビリジン環あるいはベンゼン環上の置換基はカルボキシル化反応前に適当な保護基で保護しておき反応終了後保護基をはずすこと、あるいは反応中に加水分解等の変化を受けた置換基を反応終了後再び修飾して他の置換基にもどすことなども必要に応じて考慮されてよい。

本発明方法においては上記されたカルボキシル化反応に限定されるものではなく、一般式(1)で示される化合物をカルボキシル化して置換酢酸誘導体(1)にする方法をすべて包含するものであ

る。かくして得られた置換酢酸誘導体(1)はさらに分離、精製あるいは製剤化の必要に応じて、適当なアルカリ金属塩(例えば、ナトリウム、カリウム)、アルカリ土金属塩(例えば、カルシウム、マグネシウム、バリウム)、その他アルミニウム塩などに常法に従つて変換することが可能である。

本発明方法の目的化合物である置換酢酸誘導体(1)およびその塩類は優れた抗炎症作用(抗リウマチ作用を含む)または鎮痛作用を示し、医薬またはその合成中間体として有用な化合物である。

以下実施例において本発明方法の概要を示す。

実施例1

2-フェニルキシオーネクロロメチルビリジンノブタノラムをジメチルスルホキシド40mLに溶解し、-20°Cでかきまぜながらシアン化ナトリウムのジメチルスルホキシド溶液(46g/45mL)を加え30分間反応させる。冷却後水を加え、エーテルで抽出し抽出液を水洗後炭酸カリウムで乾燥しエーテルを留去すると油状残渣ノブタノラムを

得る。アルミニカラムクロマトに付し、50%ベニゼン/ヘキサン溶出部よりノブタノラムを2-フェニルキシオーネビリジンアセトニトリルを得る。

IR_{max} cm⁻¹ 2240.

本品2.0gにユロモ水酸化カリウム水溶液10mLおよびエタノール10mLを加え水浴上で1時間温流する。エタノールを留去後水を加えて希釈し、活性で酸性とした後重炭酸ナトリウムでアルカリ性とし、クロロホルムおよびエーテルで洗浄後活性度で処理する。次いで粗度で四回に調整し塩化ナトリウムで飽和しエーテルで抽出する。抽出液を水洗、乾燥後エーテルを留去すると2-フェニルキシオーネビリジンノブタノラムを得る。エーテル/ヘキサンより再結晶するとmp 80~85°Cを示す。 IR_{max} cm⁻¹ 2500, 1910, 1730.

実施例2

2-フェニルキシオーネ-1-エーハイドロキシエチルビリジンノブタノラムを四塩化炭素20mLに溶解し-20~0°Cで三臭化リンの四塩化炭素溶液(24g/45mL)に20分を要して滴下した後さらに

2.0分間同温度で反応させ、次いで室温で一夜放置する。反応液を氷水中に投入し希炭酸ナトリウム水溶液で中和した後クロロホルムで抽出する。抽出液を乾燥後クロロホルムを留去し油状残渣として2-フェニルキシオーネ-1-エーブロモエチルビリジンノブタノラムを得る。本品は精製することなく次工程に用いる。

本品1.3gを新らたに調製したテトラヒドロフラン10mLに溶解し、窒素気流中かきまぜながら-30°Cでブチルリチウム(1.0M/50mL)3.3mLを加え10分間反応させた後、乾燥炭酸ガスを2時間半導入する。冷却下に塩酸を加え複合体を分解した後テトラヒドロフランを留去し、残渣をエーテルで抽出する。抽出液を水洗、乾燥後エーテルを留去し、残渣に希炭酸ナトリウム水溶液を加えて溶解しクロロホルムおよびエーテルで洗浄する。活性炭で処理後塩酸性としエーテルで抽出し、抽出液を水洗、乾燥後エーテルを留去する。残渣エーテルより再結晶しmp 85~89°Cでの2-(2-フェニルキシオーネビリジル)プロピオ

ン酸を得る。

5-フェノキシ-3-(エ-クロロエチル)ピリジンを用いて同様の結果を得る。

IR ν_{max} cm^{-1} 2600, 1900, 1725.

実験例3

金属マグネシウム 5.2g を窒素気流中かましませながらテトラヒドロフラン 20ml に懸濁し、臭化エチル 2.5ml を加える。この反応液に 5-フェノキシ-3-(エ-ブロモエチル)ピリジン 1.48g と臭化エチルのテトラヒドロフラン溶液 (0.5g/ml / 1.5ml) を 15 分を要して滴下し、次いで 1 時間還流する。さらに若干のマグネシウム残渣を認めるので臭化エチル 2.5ml を加え 3 分還流する。次いで -15°C に冷却して乾燥炭酸ガスを 3 時間導入する。10% 塩酸で複合体を分解し減圧でテトラヒドロフランを留去し残渣をエーテルで抽出。抽出液を水洗乾燥後エーテルを留去し残渣を希重炭酸ナトリウム水溶液に溶解し、クロロホルム次いでエーテルで洗浄する。活性炭で処理後塩酸で pH 4 に調整後エーテルで抽出。抽出液を水

洗、乾燥後エーテルを留去し、 $\text{mp} / 30 \sim 134$ °C の 2-(5-フェノキシ-3-ビリジル)プロピオニン酸を得る。酢酸エチルより再結晶し、 $\text{mp} / 35 \sim 135.5$ °C の結晶を得る。

実験例4

5-フェノキシ-3-(エ-ブロモエチル)ピリジン 2.7g をジメチルズルホキシド 20ml に溶解し、55°C でかきまぜながらシアノ化ナトリウムのジメチルズルホキシド溶液 (530g/ml / 4ml) を加え 3 時間反応させる。冷却後冰水を加えエーテルで抽出。抽出液を水洗、乾燥後エーテルを留去し、油状残渣 2.0g として 5-フェノキシ-3-(エ-シアノエチル)ピリジンを得る。

IR ν_{max} cm^{-1} 2250.

本品は精製することなく次工程に用いる。

本品 1.2g をヨロタ水酸化カリウム水溶液 6.0 ml よりエタノール 6.0 ml の混液に溶解し、6 時間還流する。エタノールを留去後水を加えて希釈し、塩酸で酸性とした後重炭酸ナトリウムでアルカリ性としてクロロホルムおよびエーテルで洗浄

後活性炭で処理する。塩酸で pH 4 に調整し析出する沈澱を汎取、水洗、乾燥すると $\text{mp} / 30 \sim 134$ °C の 2-(5-フェノキシ-3-ビリジル)プロピオニン酸を得る。酢酸エチルより再結晶すると、 $\text{mp} / 35 \sim 135.5$ °C の結晶を得る。

実験例5

実験例1と同様に反応を行い、2-(3-クロロメチルフェノキシ)ピリジンから 2-(2-ビリジルオキシ)フェニル酢酸、 $\text{mp} / 170 \sim 171$ °C を得る。

実験例6-7.5

実験例1と同様に反応を行い、下記の化合物を得る。なお下記表中で用いられる略号は下記の意味を表わす。

Me: メチル基	Met: メトキシ基
Et: エチル基	iso-Et: イソブチル基
Ac: アセチル基	An: アニリノ基
Ca: カルシウム塩	Al: アルミニウム複合体
d: 分解点	

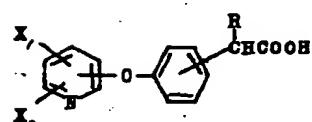


化合物 的代號	Y ₁	Y ₂	Y ₃	Y ₄	Y ₅	Y ₆	Y ₇	Y ₈	Y ₉	Y ₁₀
16	6	Me	2-0	H	H	4-OH	H	H	Ca / 107-187	
37	4	Me	2-0	H	H	4-OH	H	H	Ca / 325-191	
37	3	Me	4-0	H	H	4-OH	H	H	Ca / 427-187	
39	3	Me	4-0	H	H	4-OH	H	H	Ca / 205	
60	4	Me	2-0	H	H	4-OH	H	H	113-164	
67	4	Me	2-0	H	H	4-OH	H	H	132-133	
62	4	Me	2-0	H	H	4-OH	H	H	143-163	
43	4	Me	2-0	H	H	4-OH	H	H	136-137d	
65	4	Me	2-0	H	H	4-OH	H	H	208-208	
63	3	Me	4-0	H	H	4-OH	H	H	119-120	
64	4	Me	2-0	H	H	4-OH	H	H	138-139d	
47	3	Me	4-0	H	H	4-OH	H	H	120-121	
67	3	Me	4-0	H	H	4-OH	H	H	133-134	
69	3	Me	4-0	H	H	4-OH	H	H	119-120	
50	3	Me	4-0	H	H	4-OH	H	H	92-93	
57	3	Me	6-0	H	H	4-OH	H	H	113-114	
52	3	Me	4-0	H	H	4-OH	H	H	45-46	
53	3	Me	4-0	H	H	4-OH	H	H	44-45	
54	3	Me	4-0	H	H	4-OH	H	H	123-130d	
55	3	Me	4-0	H	H	4-OH	H	H	101-102d	
56	3	Me	4-0	H	H	4-OH	H	H	114-115d	
57	3	Me	4-0	H	H	4-OH	H	H	92-93	
58	4	Me	4-0	H	H	4-OH	H	H	114-115	
59	3	Me	4-0	H	H	4-OH	H	H	92-93	
60	3	Me	4-0	H	H	4-OH	H	H	107-108	
67	3	Me	4-0	H	H	4-OH	H	H	114-117	
62	3	Me	6-0	H	H	4-OH	H	H	106-107	
63	3	Me	4-0	H	H	4-OH	H	H	103-106d	
64	4	Me	2-0	H	H	4-OH	H	H	113-114	
65	4	Me	2-0	H	H	4-OH	H	H	140-142 (30%)	
66	3	Me	4-0	H	H	4-OH	H	H	140-142 (30%)	
67	3	Me	4-0	H	H	4-OH	H	H	100-101	

実験例	R-COOCH ₂	R-A-	X ₁	X ₂	T ₁	T ₂	T ₃	T ₄ (°C)
65	3	16	4-0	H	2-36	4-36	5-36	75.5~75.6
69	3	16	4-0	H	2-36	4-36	6-36	125~136
70	3	16	4-0	H	34-(CH ₂) ₄ -	H	C ₆ /67d	
71	4	16	2-0	H	2-36	3-36	5-36	125~126
72	4	16	2-0	H	3-36	6-36	5-36	126~127
73	3	16	6-0	H	23-(OH ₂) ₄ -	H	C ₆ /65~66d	
74	3	16	6-0	H	3-36	5-36	7-36	120~121.5
75	3	16	6-0	H	3-36-ベンゾ-	H	H	131~132
76	3	16	6-0	H	3-36-ベンゾ-	H	H	142~143
77	4	16	2-0	H	3-36-ベンゾ-	H	H	C ₆ /2-3/7
78	3	16	6-0	H	2-3-ベンゾ-	H	H	122~123
79	3	16	6-0	H	4,5-(CH ₂) ₄ -	H	H	131~132
80	3	16	6-0	H	34-(CH ₂) ₄ -	H	H	122.5~123.5
81	3	16	6-0	H	3-36	H	H	62.5~63.5
82	3	16	6-0	H	4-36	H	H	C ₆ /2/8d

N: -CH₂COOEt X¹: 4-MOC₆H₄

(以下余白)



理し、2-[6-(2-ビリジルオキシ)-2-ナフチル]プロピオン酸を得る。η197~198
C.

実験例	X ₁	X ₂	フェニル基	-COOCH ₂	の位置	の位置	R	T(°C)
83	H	H	3	3	16	76~77		
84	H	H	2	3	H	110~111		
85	H	H	2	5	16	129~130		
86	5-CN	H	2	4	16	198~200		
87	5-COOEt	H	2	4	16	211~212		
88	H	H	3	4	16	130~131		
89	H	H	4	4	16	180~181		
90	34-(CH ₂) ₄ -	2		4	16	166~167		
91	3-メ-ベンゾ	2		4	16	183~187		
92	3-メ-4-メ	2		4	16	153.6~156		
93	4-メ-3-メ	2		4	16	142~143		
94	4-メ	H	2	5	16	123~129		
95	6-メ	H	2	4	16	C ₆ /27.9~27.5		

実験例96

2-(α-プロピエチル)-6-(2-ビリジルオキシ)ナフタリンを実験例1と同様に反応場

特許出願人 塩野義製薬株式会社

代理人弁理士 岩崎 光廣

4. 前記以外の発明者

ケンゲンヒガノガカチヨウ
大阪府岸和田市東ヶ丘町80番地55
ヒロキツカツミ
広瀬勝己

手 捷 植 正 哲
〔意見書に代えモト〕

テ字削除

昭和50年12月6日

特許庁長官 略

4. 事件の表示 昭和48年特許願第123187号

2. 発明の名稱

置換酢酸樹脂体の製造法

3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

住所 大阪府大阪市東区道修町3丁目12番地

名称 (193) 塙野義製薬株式会社

代表者 吉利一雄

4. 代理人

住所 大阪市福島区荒洲上2丁目47番地

塙野義製薬株式会社特許部

(電話06-458-5861)

氏名 井理士(6703)岩崎光晴

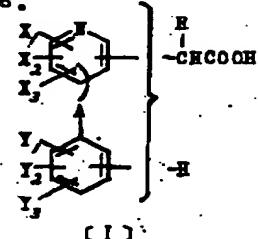
5. 拒絶理由通知の日付 昭和 年 月 日 / 発送日付 行削除

5. 補正の対象

明細書の発明の詳細な説明の欄

6. 補正の内容

(1) 明細書第3頁の化学構造式〔1〕を下記のように訂正する。



それは水和物であり、実施例25では5%水和物、
実施例34および39では1%水和物、実施例43、
70、73、77および85では1.5%水和物、実
施例18、19、33、37、41および63では
2%水和物であり、実施例36および38では
4%水和物である。」

明細書第14頁の表の下に下記の文を挿入する。
「注：実施例25のカルシウム塩は1%水和物であ
る。」

以 上

(2) 明細書第5頁下から6行目の「表わす。」を
「表わし、-A-橋において例えば-Y-O-はピリシン
環の2位がエーテル結合をしていることを表わし、
X₁、X₂、Y₁、Y₂ およびY₃の各々の側において例え
ば-X-O-は母核の4位をクロルが置換しているこ
とを表わす。以下の実施例においても同様である。」
に訂正する。

(3) 明細書第6頁末行の次に下記の文を追加する。
「注：上表におけるカルシウム塩は実施例25の

昭 55 6.14 発行

特許法第17条の2による補正の掲載
昭和48年特許願第125187号(特開昭
50-76072号 昭和50年6月21日
発行公開特許公報 50-761 号掲載)につ
いては特許法第17条の2による補正があったので
下記の通り掲載する。

Int.CP.	識別 記号	府内整理番号
0070213/81		7138 4c
213/84		7138 4c
215/20		7306 4c
217/24		7306 4c
II A61K 31/44		6617 4c
31/47		6617 4c

上補正の対象

明細書の「特許請求の範囲」および「発明の詳細な説明」の欄。

6補正の内容

- (1)特許請求の範囲を原紙のとおり訂正する。
- (2)明細書2頁下から5行、6行、6~5行、4行および3行の「あるいは」を「または」に訂正する。
- (3)同書2頁5行および末行の「あるいは」を「または」に訂正する。
- (4)同書2頁11行および13行の「あるいは」を「または」に訂正する。

以上

手 補 正

←意見書に代えて→

9号判決

昭和55年3月12日

特許庁長官 聲

1.事件の表示 昭和48年特許願第125187号
2.発明の名称

置換誘導基導体の製造法

3.補正をする者

事件との関係 特許出願人

住所 大阪府大阪市東区道修町3丁目1番地

名称 (192) 塩野義製薬株式会社

代表者 吉利一雄

4.代理人

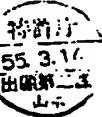
住所 大阪市福島区鶴洲5丁目12番4号55-3-14

塩野義製薬株式会社特許部

(電話06-458-5861)

氏名 弁理士(6703) 岩崎光

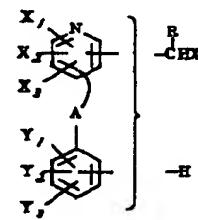
女抵触理由通知の日付 昭和 年 月 日(見落日)



(別紙)

2.特許請求の範囲

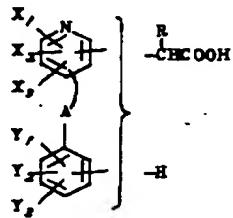
一般式



〔式中、 $X_1, X_2, X_3, Y_1, Y_2, Y_3$ および Y_4 はそれぞれ水素、アルキル基、アルコキシ基、カルボキシル基、アミノ基、カルバモイル基、ニトロ基、シアノ基、水酸基、アシルオキシ基、アシルアミノ基、トリフルオロメチル基、またはハロゲンを表わし。これらの置換基のうちの任意の2置換基が結合してピリジン環またはベンゼン環に結合する脂環またはベンゼン環を形成してもよく、Xはハロゲンを表わし、Aは酸素または硫黄を表わし、Rは水素または低級アルキル基を表わす。ただし上記一

昭 55 6.14

式中 --CH_2^{R} 基は 2 個の置換基により形成された
ベンゼン環上に存在してもよい。
で示される化合物をカルボキシル化反応に付して
一般式



(式中 X₁, X₂, Y₁, Y₂, A および R は
前記と同意義を表わす。)
で示される化合物を得ることを特徴とする置換
置換等体の製造法。

(以上)

- 6 -